



**HUBUNGAN ANTARA KADAR ASETILKOLINESTERASE DENGAN
FUNGSI PARU PETANI YANG TERPAPAR KRONIK ORGANOFOSFAT**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**ADE ERMA LISTIAWATI
22010110120048**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2014**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ASETILKOLINESTERASE DENGAN
FUNGSI PARU PETANI YANG TERPAPAR KRONIK ORGANOFOSFAT**

Disusun oleh :

ADE ERMA LISTIAWATI
22010110120048

Telah disetujui :

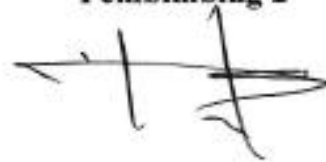
Semarang, 23 Juni 2014

Pembimbing 1



dr. Tanjung Ayu Sumekar, M.Si.Med
NIP. 198510252009122002

Pembimbing 2



dr. Hardian
NIP. 196304141990011001

Ketua Penguji



dr. Akhmad Ismail, M.Si.Med
NIP. 197108281997021001

Penguji



dr. Budi Laksono
NIP. 196510261997021002

HUBUNGAN ANTARA KADAR ASETILKOLINESTERASE DENGAN FUNGSI PARU PETANI YANG TERPAPAR KRONIK ORGANOFOSFAT

Ade Erma Listiawati¹, Tanjung Ayu Sumekar², Hardian²

ABSTRAK

Latar Belakang: Pemakaian pestisida organofosfat oleh petani di Indonesia dilakukan dengan cara penyemprotan yang memungkinkan keracunan organofosfat ke dalam tubuh melalui inhalasi. Organofosfat yang terhirup dalam jangka waktu yang lama secara langsung maupun tidak langsung dapat mempengaruhi penurunan fungsi paru.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara kadar asetilkolinesterase dengan kategori fungsi paru petani yang terpapar kronik organofosfat.

Metode: Observasional analitik menggunakan rancangan belah lintang. Sampel adalah 31 petani dengan paparan kronik organofosfat di Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara. Pengambilan data berupa karakteristik responden, kadar asetilkolinesterase darah responden yang diukur dengan tintometer lovibond AF267 dan pengukuran fungsi paru yang meliputi kapasitas vital, kapasitas vital paksa dan kapasitas pernafasan maksimal.

Hasil: Terdapat 35,48% subjek dengan asetilkolinesterase normal dan 64,52% subjek keracunan ringan. Terdapat 35,48% subjek dengan kategori fungsi paru normal sampai penurunan ringan, dan 64,52% subjek dengan kategori fungsi paru menurun sedang sampai berat. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar asetilkolinesterase dalam darah dengan kategori fungsi paru petani yang terpapar kronik organofosfat dengan nilai $p=0,023$.

Kesimpulan: Terdapat korelasi antara kadar asetilkolinesterase dalam darah dengan kategori fungsi paru. Dimana semakin rendah kadar asetilkolinesterase akan mengakibatkan penurunan fungsi paru.

Kata kunci: Organofosfat, kadar asetilkolinesterase, fungsi paru.

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
² Staf Pengajar Bagian Ilmu Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

CORRELATION BETWEEN ACETYLCHOLINESTERASE LEVELS AND LUNG FUNCTION IN FARMERS WITH CHRONIC EXPOSURE TO ORGANOPHOSPHATE

ABSTRACT

Background: Farmers in Indonesia use organophosphate spraying method that can result to pesticides intoxication. Chronically inhaled organophosphate lead to direct or indirect effect for lung impairment.

Aim: This study was done to identify the correlation between acetylcholinesterase levels and lung function category in farmers with chronic exposure to organophosphate.

Method: This was an observational analytic study using a cross sectional design. This study included 31 farmers with chronic exposure to organophosphate in Batur Kepakisan, Banjarnegara regency. Data were collected including demographic data, blood acetylcholinesterase levels measured with tintometer lovibond AF267, and lung function tests including vital capacity, forced vital capacity, and maximal voluntary ventilation.

Result: There were 35,48% subjects with normal acetylcholinesterase level and 64,52% subjects with mild intoxication. There were 35,48% subjects with normal mild lung dysfunction and 64,52% subjects with moderate severe lung dysfunction. There was significant correlation ($p=0,023$) between acetylcholinesterase level and lung functions in farmers with chronic exposure to organophosphate.

Conclusions: Acetylcholinesterase level had a significant correlation with lung function categorical. The lower acetylcholinesterase level, the lower the lung function.

Keywords: Organophosphate, acetylcholinesterase levels, lung function.

PENDAHULUAN

Paparan pestisida pada petani cenderung lebih tinggi pada negara berkembang dibandingkan dengan negara maju, hal ini disebabkan oleh tiga alasan utama yaitu: iklim, kurangnya pemakaian alat perlindungan diri (APD), dan kurangnya pelatihan tentang keamanan penggunaan pestisida.^{1,2}

Jutaan kasus keracunan organofosfat setiap tahunnya. Penyebab paling banyak terjadi penggunaan di lahan pertanian di mana petani terbukti terpapar dalam dosis tinggi.³

Penggunaan pestisida organofosfat di Indonesia lazimnya dilakukan dengan cara penyemprotan yang biasanya dilakukan segera setelah terjadi serangan hama dan setelah turun hujan, kondisi ini diperburuk dengan ketidakpedulian para petani tentang bahaya penggunaan organofosfat yang berbahaya bagi kesehatan petani tersebut. Tatacara pemberian dengan cara penyemprotan memungkinkan masuknya organofosfat ke dalam tubuh petani melalui inhalasi. Aerosol atau uap organofosfat yang terhirup secara langsung dalam paparan jangka waktu yang lama akan bereaksi dengan saluran pernafasan yang dapat menjadi efek iritan dan penyempitan saluran nafas. Paparan kronik juga akan bereaksi secara sistemik di dalam tubuh yang akan mempengaruhi sistem saraf otonom simpatis dan parasimpatis yang berhubungan dengan kadar kolinesterase di dalam darah.⁴⁻⁷ Selain itu juga akan mempengaruhi sistem pernafasan. Kondisi paparan yang terus menerus memungkinkan penurunan fungsi paru sebagai organ vital dalam sistem pernafasan. Penurunan fungsi paru yang terjadi secara terus - menerus dan semakin memburuk dari waktu ke waktu juga akan memperburuk kualitas hidup petani.

Fungsi paru diantaranya Kapasitas Inspirasi (IC), Kapasitas Vital (VC), Kapasitas Paru Total (TLC), dan Kapasitas Residu Fungsional (FRC). Sebagai tambahan terdapat Kapasitas Vital Paru Paksa (FVC) dan Kapasitas Pernafasan Maksimal (MVV).^{8,9}

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar asetilkolinesterase dengan penurunan fungsi paru pada petani yang terpapar kronik organofosfat.

METODE

Rancangan penelitian pada penelitian ini menggunakan pendekatan belah lintang. Penelitian ini dilaksanakan di Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara pada bulan Maret sampai Mei 2014. Responden dipilih dengan cara *purposive sampling*. Data diperoleh dari petani dengan paparan kronik pestisida organofosfat kemudian melakukan pengisian kuesioner, setelah itu dilakukan pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar asetilkolinesterase dan dilakukan juga pengukuran fungsi paru (kapasitas vital, kapasitas vital paksa, dan kapasitas pernafasan maksimal) pada petani.

Pada penelitian ini didapatkan 31 petani dijadikan sebagai subjek penelitian. Kriteria inklusinya adalah petani yang menetap selama 1 tahun atau lebih di wilayah Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara, berjenis kelamin laki-laki, berusia antara 20-60 tahun, dan bekerja sebagai petani serta melakukan kegiatan penyemprotan pestisida organofosfat ≥ 1 tahun. Sedangkan untuk kriteria eksklusi, diantaranya berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik tidak ditemukan adanya riwayat dan gejala gangguan fungsi paru dan fungsi hati, tidak dijumpai adanya riwayat kebiasaan minum-minuman beralkohol dan pemakaian obat penghambat kolinesterase serta tidak menolak untuk dilakukan pemeriksaan. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar asetilkolinesterase darah dengan variabel terikat adalah fungsi paru. Analisis data dilakukan menggunakan uji koefisien korelasi *Fisher's Exact Test*.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah petani yang tinggal di desa Desa Kepakisan, Kecamatan Batur, Kabupaten Banjarnegara yang memenuhi kriteria inklusi. Sesuai dengan rumus besar sampel, subjek dalam penelitian ini berjumlah 31.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Rerata \pm SB (min – maks)	n (%)
Umur (tahun)	34,64 \pm 7,56 (20 - 50)	-
Jenis Kelamin		
- Laki – laki	-	31(100%)
Aktivitas		
- Petani	-	31(100%)
Pemakaian APD		
- Tidak lengkap	-	31 (100%)
Riwayat Merokok		
- Merokok	-	31 (100%)

SB= simpang baku; min= minimum; maks= maksimum

Tabel 1 memaparkan data karakteristik umur dari subjek penelitian ini dengan umur tertinggi adalah 50 tahun, umur terendah adalah 20 tahun. Karakteristik jenis kelamin yang didapat adalah 31 subjek berjenis kelamin laki-laki (100%). Karakteristik aktivitas dari sampel yang didapat adalah 31 subjek sebagai petani (100%). Data pemakaian alat pelindung diri dari sampel, didapatkan 31 (100%) subjek tidak memakai alat pelindung diri tidak lengkap dan tidak ada subjek yang memakai alat pelindung diri secara lengkap. Data riwayat merokok dari sampel, didapatkan 31 (100%) subjek memiliki riwayat merokok dan tidak ada subjek yang tidak merokok.

Karakteristik Kadar Enzim asetilkolinesterase Darah

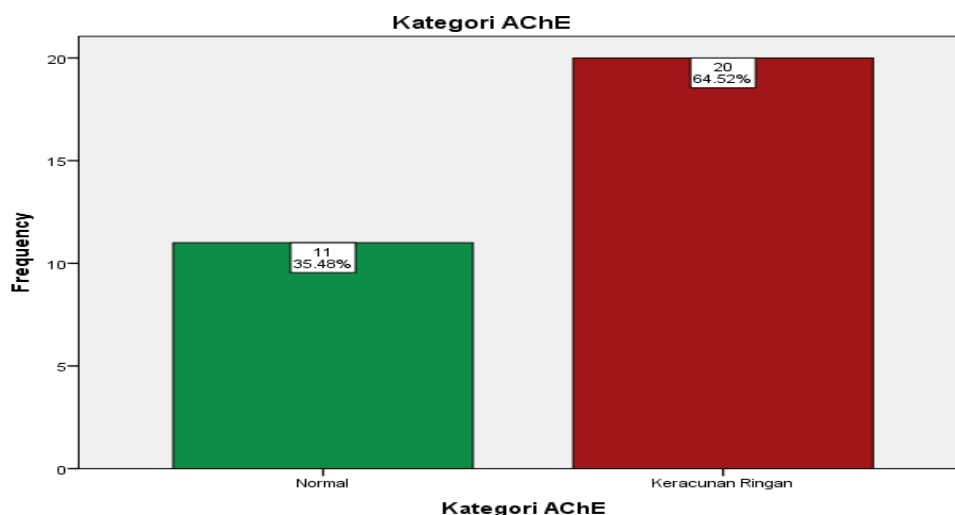
Hasil pemeriksaan kadar asetilkolinesterase ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan kadar asetilkolinesterase

Pemeriksaan Asetilkolinesterase Darah	Rerata \pm SB (min – maks)
Kadar Asetilkolinesterase Darah	79,435 \pm 9,9731 (62,5 - 100)

SB= simpang baku; Min= minimum; Maks= maksimum

Tabel 2 memperlihatkan angka tertinggi dari kadar asetilkolinesterase yaitu 100%, dan terendah 62,5%. Persentase sampel yang mengalami keracunan organofosfat dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram persentase sampel keracunan

Terlihat bahwa jumlah sampel yang mengalami keracunan organofosfat sebanyak 20 (64,52%) berupa keracunan ringan dan sebanyak 11 (35,48%) dari keseluruhan sampel normal.

Karakteristik Pengukuran Fungsi Paru Subjek Penelitian

Karakteristik pengukuran fungsi paru pada subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil pengukuran fungsi paru subjek penelitian

Karakteristik	Rerata \pm SB (min – max)	Rerata \pm SB (min – max) %
VC	3,1735 \pm 0,51346 (2,11 – 4,28)	77,2581 \pm 13,61854 (47 – 101)
FVC	2,5016 \pm 0,61320 (1,34 – 3,73)	63,2903 \pm 16,76145 (38 – 98)
MVV	99,3839 \pm 34,78813 (31,7–167)	79,6452 \pm 28,43067 (29 – 141)

Terdapat 3 variabel fungsi paru yang diukur pada penelitian ini. Yaitu : VC (kapasitas vital paru), FVC (kapasitas vital paksa paru), dan MVV (kapasitas pernafasan maksimal). Pengukuran VC pada subjek penelitian dengan nilai

terendah 2,11 L dan nilai tertinggi 4,28 L. Pengukuran FVC pada subjek penelitian dengan nilai terendah 1,34 L dan nilai tertinggi adalah 3,73. Pengukuran MVV pada subjek penelitian dengan nilai terendah 31,7 L/m dan nilai tertinggi 167 L/m.

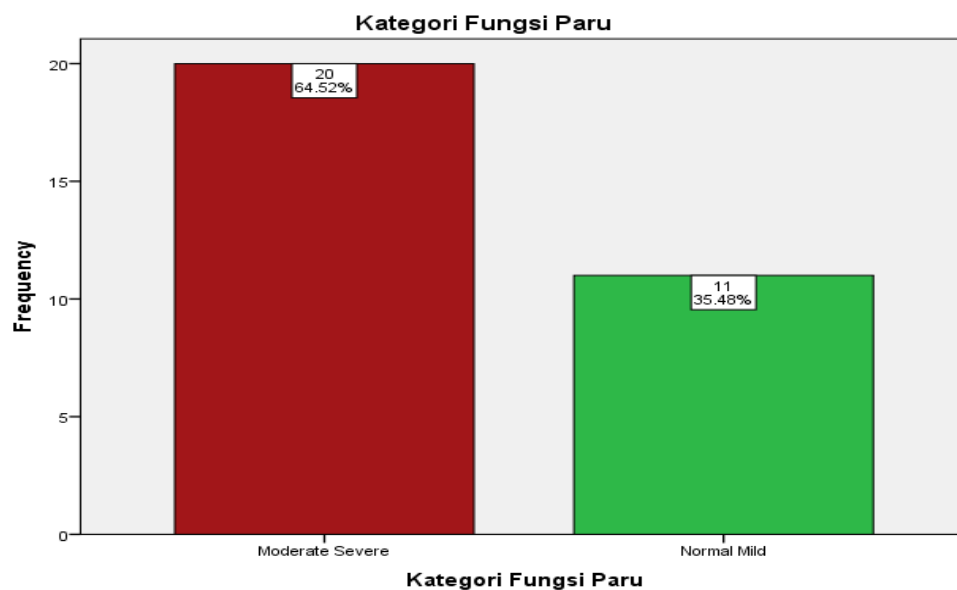
Karakteristik Kategori Fungsi Paru Subjek Penelitian

Karakteristik interpretasi fungsi paru pada subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Karakteristik kategori fungsi paru pada subjek penelitian

Karakteristik	n	n%
<i>Moderate Severe</i>	20	64,52
<i>Mild Normal</i>	11	35,5
<i>Total</i>	31	100

Tabel 4 di atas memaparkan data bahwa 20 (64,52%) sampel termasuk dalam kategori *Moderate severe* dan 11 (35,5%) sampel termasuk dalam kategori *Normal Mild*. Persentasi kategori fungsi paru dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Diagram karakteristik kategori fungsi paru

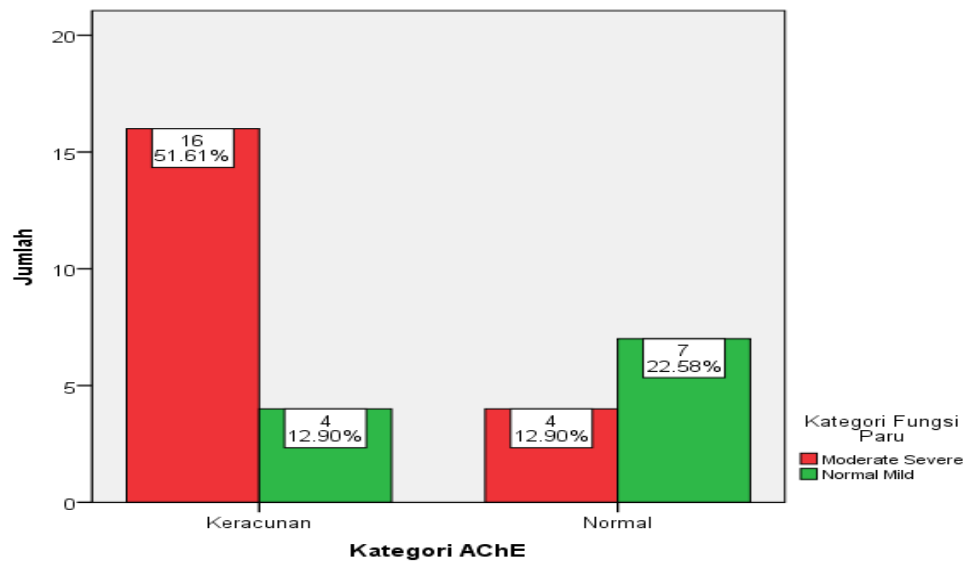
Hubungan antara Kadar Asetilkolinesterase dengan kategori Fungsi Paru Subjek Penelitian.

Hubungan antara kadar asetilkolinesterase dengan fungsi paru subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hubungan antara Kadar Asetilkolinesterase dengan kategori Fungsi Paru

Kategori	Kategori Fungsi Paru				Total		Faktor
AChE	Moderate Severe		Mild Normal				Resiko
	n	n %	n	n %	n	n %	
Keracunan	16	80	4	20	20	100	2,2
Normal	4	36,4	7	63,6	11	100	1
Total + AChE	20	64,5	11	35,5	31	100	-
Koefisien Korelasi (<i>Fisher's Exact Test</i>)						0,023	

Tabel 5 memaparkan data 20 (64,5%) sampel keracunan dan 11 (35,5%) sampel normal dari total keseluruhan sampel. Dari tabel tersebut dapat dilihat 16 (80%) dari sampel keracunan termasuk dalam kategori *Moderate Severe* dan 4 (20%) dari sampel keracunan termasuk dalam kategori *Mild Normal*. Sedangkan 4 (36,4%) dari sampel normal termasuk dalam kategori *Moderate Severe* dan 11 (63,6%) dari sampel normal termasuk dalam kategori *Mild Normal*. Tabel 5 menunjukkan bahwa faktor resiko untuk terjadinya gangguan pada fungsi paru pada sampel keracunan sebesar 2,2 kali lebih besar jika dibandingkan dengan sampel normal. Hubungan antara persentase kadar asetilkolinesterase dengan kategori fungsi paru dapat dilihat pada gambar 3 .



Gambar 3. Diagram persentase hubungan antara kadar asetilkolinesterase dengan kategori fungsi paru.

Selain itu, terdapat perbedaan korelasi yang bermakna antara kadar asetilkolinesterase dengan fungsi paru ($p=0,023$). Dimana keracunan yang terjadi pada sampel dengan indikator penurunan kadar asetilkolinesterase mempengaruhi terjadinya penurunan fungsi paru pada sampel.

PEMBAHASAN

Organofosfat memiliki efek ireversibel dalam menghambat kolinesterase, asetilkolinesterase, dan *neuropathy target esterase* (NTE) pada binatang dan manusia. Paparan terhadap organofosfat akan mengakibatkan hiperstimulasi muskarinik dan stimulasi reseptor nikotinik. Organofosfat menghambat asetilkolinesterase (AChE) dengan membentuk enzim fosforilasi (*enzyme-OP complex*). AChE penting untuk ujung saraf muskarinik dan nikotinik dan pada sinaps sistem saraf pusat. Inhibisi AChE akan menyebabkan aksi yang memanjang dan asetilkolin yang berlebihan pada sinaps saraf autonom, neuromuscular, dan SSP.¹⁰

Organofosfat yang terinhalasi ke dalam saluran nafas dapat mengiritasi secara langsung maupun tidak langsung.¹¹ Organofosfat yang masuk ke dalam tubuh

akan mempengaruhi kadar asetilkolinesterase darah, dimana akan mempengaruhi sistem saraf parasimpatis yang akan merangsang peningkatan sekresi mukus pada mukosa saluran nafas, sehingga membuat lumen bronkus menjadi sempit sehingga menghambat respirasi. Keadaan tersebut tentu akan mempengaruhi keadaan fungsi paru yang akan semakin menurun.^{1,12}

Berdasarkan data, didapatkan fakta bahwa jumlah petani di Desa Kepakisan Kecamatan Batur Kabupaten Banjarnegara yang mengalami keracunan ringan pestisida mencapai 64,52%. Sedangkan 35,48% di antaranya dalam batas normal. Keracunan organofosfat ini dikonfirmasi dengan kadar enzim asetilkolinesterase yang rendah di dalam darah. Didapatkan pula data 64,52% petani mengalami penurunan fungsi paru kategori sedang sampai berat. Selain itu 35,48% di antaranya dikategorikan normal sampai dengan penurunan fungsi paru ringan. Fungsi paru yang diukur diantaranya VC (kapasitas vital paru), FVC (kapasitas vital paru paksa), dan MVV (kapasitas pernafasan maksimal).

Kapasitas vital paru merupakan volume udara yang dikeluarkan melalui ekspirasi maksimal setelah dilakukan inspirasi maksimal. Kapasitas vital besarnya sama dengan volume inspirasi cadangan ditambah volume tidal ($VC=IRV+ERV+TV$) dan dapat diukur dengan spirometri. Pengukuran kapasitas vital paru dapat digunakan sebagai penanda dalam mendeteksi kesehatan paru. Organofosfat yang terinhalasi masuk kedalam saluran nafas dapat mengakibatkan terjadinya penurunan kapasitas vital paru.^{8,9}

Kapasitas Vital Paru Paksa (FVC) merupakan volume udara maksimum yang dapat dihembuskan secara paksa dengan bantuan otot-otot bantu pernafasan dan dapat diukur dengan spirometri. Pengukuran kapasitas vital paru paksa juga dapat digunakan sebagai penanda dalam mendeteksi kesehatan paru. Organofosfat yang terinhalasi masuk kedalam saluran nafas dapat mengakibatkan terjadinya penurunan kapasitas vital paru paksa.^{8,9}

Kapasitas pernafasan maksimal (MVV) merupakan volume udara yang dapat dihirup dan dikeluarkan secara maksimal, kapasitas pernafasan maksimal ini dapat diukur dengan spirometri. Jika terdapat hambatan dalam pernafasan maka kapasitas pernafasan maksimal akan menurun dari nilai normal > 80 %. Organofosfat yang terinhalasi masuk kedalam saluran nafas dapat mengakibatkan terjadinya penurunan kapasitas pernafasan maksimal.^{8,9}

Hasil penelitian terdahulu menyatakan bahwa keracunan akut organofosfat mengakibatkan terjadinya penurunan fungsi paru akibat efek rangsangan sistem saraf parasimpatis.¹³ Pada penelitian lainnya juga terbukti bahwa paparan organofosfat pada petani mengakibatkan penurunan fungsi paru seperti penurunan pada kapasitas total paru, volume residu pada paru, dan kapasitas fungsional residu paru, selain itu didapatkan pula data paparan organofosfat meningkatkan resiko terjadinya iritasi pada saluran nafas. Paparan pestisida pada umumnya mengakibatkan kelainan restriktif pada paru.^{1,6}

Hasil penelitian ini memperlihatkan korelasi yang bermakna antara kadar asetilkolinesterase darah dengan interpretasi fungsi paru. Dimana semakin menurun kadar asetilkolinesterase dalam darah akibat keracunan organofosfat akan mengakibatkan penurunan fungsi paru.

Keterbatasan penelitian ini adalah waktu penelitian yang tergolong singkat sehingga data yang diperoleh hanya mencukupi data minimal. Selain itu data yang didapat hanya menunjukkan keracunan ringan sehingga untuk kategori keracunan lainnya belum bisa dianalisis. Data pengukuran fungsi paru belum meliputi keseluruhan data pengukuran fungsi paru akibat keterbatasan waktu penelitian. Sebagian besar subjek di wilayah penelitian berasal dari tingkat pendidikan rendah yang menyebabkan keterbatasan perolehan data , sehingga hasil penelitian kurang mencerminkan keadaan di wilayah tersebut secara keseluruhan.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa terdapat penurunan kadar asetilkolinesterase pada petani yang keracunan organofosfat akibat paparan kronik organofosfat dan terdapat korelasi bermakna antara kadar asetilkolinesterase yang rendah di dalam darah akibat paparan kronik organofosfat dengan kategori penurunan fungsi paru petani.

Saran

Perlu dilakukan penelitian komprehensif lebih lanjut mengenai hubungan antara kadar asetilkolinesterase dengan fungsi paru lainnya. Perlu dilakukan pengembangan alat pelindung diri yang kompeten dan pemakaiannya yang sesuai prosedur standar untuk melindungi petani dari dampak buruk penggunaan pestisida serta diperlukan kontrol dan aturan yang lebih ketat oleh pemerintah terhadap peredaran dan penggunaan pestisida organofosfat di lahan pertanian.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr.Tanjung Ayu Sumekar, M.Si, Med dan dr.Hardian yang telah memberikan saran-saran dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada dr.Akhmad Ismail, M.si. Med selaku ketua penguji dan dr.Budi Laksono selaku penguji, serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sham'a AF, Skogstad M, Nijem K, Bjertness E, Kristensen P. Lung Function and Respiratory Symptoms in Male Palestinian Farmers. *Archives of Environmental & Occupational Health* 2010;65.
2. Yodenza A, R. Faktor – Faktor yang Berhubungan dengan Keracunan Pestisida Organofosfat, Karbamat dan Kejadian Anemia pada Petani Hortikultura di Desa Tejosari Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang (Thesis). Semarang: Universitas Diponegoro, 2008.
3. Yavuz Y, Kaya E, Yurumez Y, et al. Technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid radioaerosol scintigraphy in organophosphate induced pulmonary toxicity: Experimental study. *Clinical Toxicology* 2008;46:711-15.
4. Lotti M, Moretto A. Do Carbamates cause polyneuropathy? *Muscle Nerve*. 2006;34:499-502.
5. Depkes RI. Pemeriksaan Cholinesterase Darah dengan Tintometer Kit. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Depkes RI. 2000.
6. Hern'andez F, Casado I, Pena G, Gil F, Villanueva E, Pla A. Low Level of Exposure to Pesticides Leads to Lung Dysfunction in Occupationally Exposed Subjects. *Inhalation Toxicology* 2008;20:839-49.
7. Chakraborty S, Mukherjee S, Roychoudhury S, Siddique S, Lahiri T, Ray MR. Chronic exposures to cholinesterase-inhibiting pesticides adversely affect respiratory health of agricultural workers in India. *J Occup Health* 2009;51:488-97.
8. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: PA, USA: Elsevier Saunders., 2006.
9. Jeremy PTW, Jane W, Richard, M.L. C, M.W. *Sistem Respirasi* (Alih Bahasa Huriawati, H),. Jakarta: Erlangga, 2007.
10. Wiener SW, Hoffman RS. Nerve Agents : A Comprehensive Review. *J Intensive Care Med*. 2004;19 (1):22-37.

11. Gaspari RJ, Paydarfar D. Respiratory recovery following organophosphate poisoning in a rat model is suppressed by isolated hypoxia at the point of apnea. *Toxicology* 2012;302:242-7.
12. Peiris-John RJ, Ruberu DK, Wickremasinghe AR, van-der-Hoek W. Low-level exposure to organophosphate pesticides leads to restrictive lung dysfunction. *Respir Med* 2005;99:1319-24.
13. Carey L, Jennifer., Dunnb C, Gasparia J, Romolo. Central respiratory failure during acute organophosphate poisoning. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2013;189:403 – 410.